

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Senyawa 7,12- dimethylbenz(a)anthracene (DMBA) merupakan senyawa karsinogen sebagai sumber radikal bebas yang dapat menyebabkan stres oksidatif dan kerusakan pada jaringan. DMBA banyak digunakan sebagai inisiator untuk menginduksi karsinogenesis kulit pada tikus sehingga dapat menyebabkan penyakit seperti kanker kulit. Radikal bebas atau yang biasa disebut ROS (*reactive oxygen spesies*) merupakan suatu atom yang mempunyai satu atau lebih elektron tidak berpasangan pada orbit terluarnya. Hal inilah yang menyebabkan radikal bebas bersifat reaktif untuk mendapatkan pasangan elektronnya. Dalam jumlah tertentu radikal bebas sangat diperlukan oleh tubuh dalam membantu proses-proses fisiologis dengan cara transfer elektron. Namun apabila radikal bebas terdapat dalam jumlah yang berlebihan, maka akan terjadi stres oksidatif, dimana terjadi ketidakseimbangan antara jumlah radikal bebas dan antioksidan intrasel (Ames and Shigenaga, 1992).

Senyawa DMBA yang masuk ke dalam tubuh akan merusak pertahanan antioksidan seluler alami yang mengarah pada oksidasi dan kerusakan fungsi seluler lebih lanjut. Potensi kerusakan oksidatif lebih besar menyebabkan pembentukan radikal bebas toksik, yang lolos dari pertahanan sel sehingga bersifat reaktif dan mengganggu proses biologis dalam tubuh. Tingkat stress oksidatif yang dialami oleh sel akan menjadi fungsi dari aktivitas reaksi yang menghasilkan radikal bebas. Hal inilah yang dapat menyebabkan timbulnya berbagai penyakit, seperti kanker kulit (Poljsak, 2011). Secara alami DMBA dapat ditemukan di alam sebagai hasil dari proses pembakaran yang tidak sempurna, seperti dalam asap tembakau, asap pembakaran kayu, asap pembakaran gas, bensin, minyak, batubara atau daging (Lukitaningsih dan Noegrohati, 2000).

Kanker kulit merupakan penyakit kanker yang paling umum terjadi. Tingkat insiden kanker kulit di dunia mengalami peningkatan yang pesat setiap tahunnya (Tong *et al.*, 2007). Penyebab utama kanker kulit adalah paparan radiasi ultraviolet (UV) dari matahari atau sumber lainnya seperti mesin *tanning* di

solarium. Di Indonesia kanker kulit menempati posisi ketiga sebagai penyakit kanker yang paling banyak didiagnosis (Survei Riskesdas 2007). Sumber radikal bebas dapat berasal dari 2 sumber yaitu endogen (dalam tubuh) dan eksogen (luar tubuh). Menurut Sayuti dan Rina (2015), secara endogen sumber radikal bebas berasal dari proses metabolik yang normal dalam tubuh manusia. Proses metabolik ini dapat menghasilkan lebih 90% oksigen yaitu melalui proses diantaranya oksidasi makanan dalam menghasilkan energi di mitokondria yang disebut dengan *electron transport chain* akan memproduksi radikal bebas *superoxide anion* (O_2^{*-}) dan proses oksidasi *xanthin* yang menghasilkan *hydrogen peroxide*.

Secara eksogen radikal bebas dapat berasal dari makanan atau minuman, pencemaran lingkungan seperti polusi, radiasi, pestisida, anestetik, limbah industri, ozon, sinar ultraviolet dan asap rokok. Radikal bebas tersebut dapat masuk ke dalam tubuh dengan jalan inhalasi, ingesti (makanan dan minuman), injeksi, dan penyerapan kulit, kemudian bereaksi dalam tubuh dan menimbulkan kerusakan berbagai organ yang berperan penting bagi tubuh seperti hati yang berperan dalam menetralkan zat berbahaya.

Salah satu senyawa yang dapat masuk ke dalam tubuh melalui penyerapan kulit adalah DMBA. Setelah terpapar DMBA akan bereaksi mengakibatkan depleksi sistem pertahanan antioksidan dan merusak DNA sehingga menghasilkan oksigen reaktif. Akibat dari aktivitas ini gen mengalami mutasi dan menginisiasi sel-sel penyebab kanker yang kemudian diadsorpsi melalui pori-pori ke dalam tubuh dan dialirkan melalui sirkulasi darah menuju ke hati. Hal ini dapat menyebabkan terjadinya kerusakan pada hati, yakni gangguan fungsi hati diantaranya kerusakan enzimatis yang dapat dilihat dari peningkatan kadar SGPT dan SGOT, dan rusaknya struktur morfologi yang dapat dilihat dari perubahan warna, berat, serta ukuran. Menurut Kholy *et al* (2013) DMBA adalah zat toksik terhadap hati yang dapat merusak hati dengan meningkatkan SGOT dan SGPT secara signifikan.

Hati memiliki potensi yang sangat baik untuk mendetoksifikasi karsinogen. Secara umum, detoksifikasi memainkan peran sentral dalam metabolisme karsinogen. Perubahannya dapat menyebabkan transformasi

neoplastik dan akhirnya karsinogenesis (Alias, 2009). Ada dua jenis aminotransferase yang sering diukur pada hati yakni *SGPT* (*serum glutamate pyruvate transaminase*) dan *SGOT* (*serum glutamate oksaloasetat transaminase*) (Huriawati, 2002). Apabila kedua enzim aminotransferase meningkat, ini mengindikasikan bahwa terdapat kerusakan pada sel hati. Selain perubahan fungsi yang ditunjukkan oleh perubahan SGOT dan SGPT, hati juga dapat mengalami perubahan berat, ukuran, dan warna jika terpapar zat toksik.

Upaya yang dapat dilakukan untuk mengurangi bahaya yang ditimbulkan oleh radikal bebas adalah mengonsumsi makanan yang mengandung antioksidan. Antioksidan adalah senyawa yang memiliki struktur molekul yang dapat memberikan elektronnya dengan cuma-cuma kepada molekul radikal bebas tanpa terganggu sama sekali dan dapat memutuskan reaksi berantai dari radikal bebas (Yuliarti, 2008). Antioksidan bersifat sangat mudah dioksidasi, sehingga radikal bebas akan mengoksidasi antioksidan dan melindungi molekul lain dalam sel dari kerusakan akibat oksidasi oleh radikal bebas atau oksigen reaktif.

Di dalam tubuh kita terdapat senyawa yang dapat menangkal radikal bebas yang disebut antioksidan endogen seperti Superoksida Dismutase (SOD), katalase (Cat), dan glutathione peroksidase (Gpx). Namun pola hidup dan pola makan yang tidak benar serta bertambahnya usia menyebabkan produksi antioksidan dalam tubuh semakin berkurang sehingga kita memerlukan antioksidan dari luar tubuh (Kumalaningsih, 2007).

Berbagai jenis makanan yang mengandung antioksidan banyak terdapat di alam dan mudah didapatkan seperti kacang kedelai, ubi jalar, mengkudu, buah-buahan seperti pisang, pepaya, tomat, dan jambu biji merah yang kaya akan vitamin C dan vitamin E, serta sayur-sayuran seperti wortel, sawi, brokoli, bayam, daun katuk, daun kelor, daun pepaya, daun ketela pohon, dan buncis (Sayuti dan Rina, 2015). Selain itu, sayuran yang juga kaya akan kandungan vitamin dan antioksidan yang bermanfaat bagi tubuh adalah daun bangunbangun (*Plectranthus amboinicus* Lour. Spreng). Kandungan daun bangunbangun yang berfungsi sebagai antioksidan diantaranya senyawa polifenol seperti flavonoid yang berperan dalam menghambat radikal bebas. Aktivitas antioksidan bangunbangun dikategorikan baik dalam menangkap radikal bebas DPPH (Patel *et al.*, 2010)

sehingga tumbuhan ini banyak digunakan dalam penelitian mengenai tanaman obat.

Aktivitas farmakologi daun bangunbangun (*Plectranthus amboinicus* L. Spreng) telah diteliti sebagai prekursor anti tumor (Gurgel, 2009). Analisis fitokimia daun bangunbangun menunjukkan bahwa senyawa utama yang terkandung dalam daun tersebut adalah polifenol, saponin, glikosida, flavonol, dan minyak atsiri (Santosa dan Hertiani, 2005). Apigenin adalah senyawa golongan flavonoid yang ditemukan dalam buah dan sayuran. Apigenin telah banyak digunakan dalam penelitian tentang kanker karena sifat antitumornya terbukti menghambat pertumbuhan sel kanker pada manusia, termasuk kanker kulit (Li and Birt, 1996). Quercetin juga memiliki aktivitas antiinflamasi dan antikanker yang dapat melindungi hati dari potensi kerusakan (Siswarni dkk., 2107). Luteolin memiliki aktivitas antiinflamasi dengan menghambat enzim untuk mensintesis *thromboxane* dan *leukotriene B4* (Odontuya., 2005). Sedangkan salvigenin dan genkwanin dari daun bangunbangun dibuktikan sebagai antiinflamasi karena dapat menghambat respon inflamasi yang diinduksi oleh adanya siklooksigenase dan juga sebagai anti kanker dan anti tumor (Kaliappan and Viswanathan, 2008).

Pelarut yang umum digunakan untuk mengekstraksi senyawa yang terkandung dalam tumbuhan adalah pelarut etanol, air, metanol, dan etil asetat. Dalam penelitian pelarut etanol dipilih karena etanol mempunyai titik didih yang rendah dan cenderung aman. Etanol juga tidak beracun dan berbahaya, selain itu etanol juga mempunyai kepolaran tinggi sehingga mudah untuk melarutkan senyawa resin, lemak, minyak, asam lemak, karbohidrat dan senyawa organik lainnya (Munawarah dan Handayani, 2010). Sedangkan strain tikus yang umum digunakan dalam penelitian adalah strain Wistar dan Sprague Dawley. Strain yang digunakan dalam penelitian ini adalah strain Wistar karena lebih mudah diperoleh dan tahan terhadap perlakuan.

Berdasarkan uraian diatas, maka perlu dilakukan penelitian untuk mengkaji pengaruh ekstrak etanol daun bangunbangun terhadap hati tikus putih yang diinduksi 7,12- *dimethylbenz(a)anthracene* (DMBA) melalui kulit yang dikaji melalui parameter uji fungsi hati yang diuji melalui pengukuran SGPT dan

SGOT, serta morfologi hati yang meliputi warna, berat dan ukuran hati tikus putih.

1.2. Identifikasi Masalah

1. Senyawa DMBA dapat menghasilkan radikal bebas dan menimbulkan penyakit pada kulit tikus yang diinduksi.
2. Strain tikus yang paling banyak digunakan dalam penelitian adalah strain Wistar dan Sprague Dawley.
3. Pelarut yang umum digunakan untuk proses ekstraksi diantaranya adalah air, etanol, metanol, dan etil asetat.
4. Kanker kulit yang diakibatkan oleh DMBA dapat mengganggu fungsi hati.
5. Gangguan fungsi hati dapat dilihat dari berbagai jenis pemeriksaan yakni kadar SGPT/ALT, SGOT/AST, albumin, globulin, bilirubin, alkaline phosphatase, dan total protein.
6. Bangunbangun mengandung senyawa antioksidan yang dapat melindungi tubuh dari serangan radikal bebas penyebab penyakit khususnya pada hati (hepatoprotektif).

1.3. Batasan Masalah

Batasan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Bahan yang digunakan untuk menginduksi kanker kulit adalah DMBA sebanyak 175 µg/ekor tikus. Diberikan dua kali dalam seminggu selama 8 minggu (mulai minggu ke-1 sampai minggu ke-8 setelah aklimatisasi selama 1 minggu).
2. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang digunakan dalam penelitian adalah tikus jantan galur Wistar berumur 2-3 bulan dengan berat badan 200-250 g.
3. Ekstrak daun bangunbangun diberikan dalam bentuk ekstrak etanol sebanyak 250 mg/kg BB, dan 500 mg/kg BB.
4. Parameter yang diamati yakni uji fungsi hati melalui pengukuran SGPT/ALT dan SGOT/AST dan morfologi hati meliputi warna, berat, panjang, dan lebar hati.

5. Penginduksian DMBA dilakukan secara topikal (dioleskan ke permukaan kulit).

1.4. Rumusan Masalah

Berdasarkan permasalahan yang telah dikemukakan diatas, maka yang menjadi rumusan masalah dalam penelitian ini adalah:

1. Bagaimana gambaran kanker kulit pada tikus yang diinduksi DMBA ?
2. Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak etanol daun bangunbangun (*Plectranthus amboinicus* Lour. Spreng) terhadap fungsi hati tikus putih yang diinduksi DMBA ?
3. Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak etanol daun bangunbangun (*Plectranthus amboinicus* Lour. Spreng) terhadap morfologi hati tikus putih yang diinduksi DMBA ?

1.5. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui dan mengkaji :

1. Gambaran kanker kulit pada tikus yang diinduksi DMBA.
2. Pengaruh pemberian ekstrak etanol daun bangunbangun (*Plectranthus amboinicus* Lour. Spreng) terhadap fungsi hati tikus putih yang diinduksi DMBA.
3. Pengaruh pemberian ekstrak etanol daun bangunbangun (*Plectranthus amboinicus* Lour. Spreng) terhadap morfologi hati tikus putih yang diinduksi DMBA.

1.6. Manfaat Penelitian

Adapun yang menjadi manfaat dalam penelitian ini adalah :

1. Secara teoritis dapat memberikan informasi ilmiah mengenai gambaran kanker kulit pada tikus yang diinduksi oleh DMBA dan pengaruh antioksidan EEDB terhadap fungsi dan morfologi hati tikus putih yang diinduksi 7,12- dimethylbenz(a)anthracene (DMBA) melalui kulit.
2. Dapat memberikan informasi kepada masyarakat tentang manfaat dari daun bangunbangun (*Plectranthus amboinicus* L. Spreng) sebagai zat pelindung hati (hepatoprotektif) akibat paparan DMBA.

3. Pengembangan ilmu pengetahuan dalam pengkajian tanaman obat-obatan tradisional.

1.7. Defenisi Operasional

1. Ekstrak Etanol : Hasil ekstraksi sari tanaman bangunbangun yang dilarutkan dalam pelarut etanol kemudian diuapkan dengan rotary evaporator untuk membuang kandungan aquades sehingga ekstrak yang diperoleh pekat.
2. EEDB : Ekstrak etanol daun bangunbangun yang diberikan pada tikus putih secara oral.
3. DMBA : Zat kimia yang bersifat karsinogenik yang digunakan untuk menginduksi kanker pada kulit tikus putih.
4. Aklimatisasi : Merupakan suatu upaya penyesuaian kondisi fisiologis atau adaptasi dari suatu organisme terhadap suatu lingkungan baru yang akan dimasukinya.
5. Uji fungsi hati : Yang dimaksud dalam penelitian ini yaitu kadar SGPT dan SGOT dalam darah tikus putih sebagai hewan percobaan. SGPT (*Serum Glutamate Pyruvate Transaminase*) dan SGOT (*Serum Glutamate Oksaloasetat Transaminase*) apabila kedua enzim meningkat kadarnya dalam dalam mengindikasikan bahwa terdapat kerusakan hati.